

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

905

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel BUTTE

— Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 11 Mai 1916, à Vitry-le-François (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 7 novembre 1949

SIGNIFICATION
DU GRANULOCYTE BASOPHILE
DANS LES
MYELOSÈS SPLENOMEGALIQUES
CHRONIQUES

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BUTTE.

Prénom : Michel.

Date de soutenance : 7 novembre 1949

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

BUTTE (Michel). — Signification du granulocyte basophile dans les myélomes splénomégaliques chroniques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

BUTTE (Michel). — Signification du granulocyte basophile dans les myélomes splénomégaliques chroniques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

BUTTE (Michel). — Signification du granulocyte basophile dans les myélomes splénomégaliques chroniques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

BUTTE (Michel). — Signification du granulocyte basophile dans les myélomes splénomégaliques chroniques. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1949, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel BUTTE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 11 Mai 1916, à Vitry-le-François (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 7 novembre 1949

SIGNIFICATION
DU GRANULOCYTE BASOPHILE
DANS LES
MYELOSES SPLENOMEGALIQUES
CHRONIQUES

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu BROCC (P.)
	Saint-Antoine CADENAT (F.)
	Salpêtrière MONDOR (H.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BENARD (H.)
	Bichat LAROCHE (G.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Pitié LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHEL (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Génétique	LAMY (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie et matière médicale	
Physiologie	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.	
PIEDELIEVRE (R.)	
GAILLIARD (H.)	
DE GAUDART D'ALLAINES (F.)	
LAVIER (G.)	
LEMAIRE (A.)	
BARIETY (M.)	
DE GENNES (L.)	
HAZARD (R.)	
BINET (L.)	
STROHL (A.)	
DESGREZ (H.)	
MOULONGUET (P.)	
TURPIN (R.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie	{ CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.
	{ DEBEYRE (J.) DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	{ Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.) Pr. s. ch.
	{ BUSSE (F.)
Bactériologie	{ FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)
Biologie médicale	{ BOURLIERE (F.)
	{ ETTORI (J.) Pr. s. ch.
Chimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch.
	{ SCHAPIRA (G.)
Dermato- syphiligraphie	{ DEGOS (R.) BULLIARD (H.)
Histologie	{ Pr. s. ch. COIJARD (R.) DESCLAUX (P.)
Hydrologie	{ DEBRAY (C.)
Hygiène	{ BOYER (J.) DEPARIS (M.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	{ N...
Neurologie	{ SEZE (S. DE) GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.)
Obstétrique	{ MERGER (R.) RAVINA (J.) VARANGOT (J.)
Ophtalmologie	{ OFFRET (G.) DESVIGNES (P.)
Oto-rhino- laryngologie	{ HALPHEN (E.) Pr. s. ch.
	{ MADURO (R.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff	{ CHABAUD
Pathologie	{ ABOULKER (P.)
chirurgicale	{ BAUMANN (J.) GOSSET (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	{ HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.) OLIVIER (Cl.) PADOVANI (P.) POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.) VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale	{ MERKLEN (P.)
Pathologie médicale	{ BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.) DREYFUS (G.) FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.)
Pédiatrie	{ LAPLANE (R.) MARIE (J.)
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) Pr. s. ch.
	{ CHEYMOL (J.-H.)
Physiologie	{ BARGETON (D.) PARROT (J.-L.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) Pr. s. ch.
	{ DJOURNO (A.) GOUGEROT (L.)
Psychiatrie	{ BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	{ MICHAUX (L.)
Stomatologie	{ CHAPUT (M ^{me} A.)
Thérapeutique	{ PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
Urologie	{ KUSS (R.)

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

A TITRE PERMANENT

		MM.			MM.
Clinique chirurgicale ..	{	AMELINE (A.)	{	Clinique	MARCHAL (G.)
		MENEGAUX (G.)		médicale	SOULIE (E.)
		PATEL (J.)		Clinique obstétricale ..	DIGONNET (L.)
		SICARD (A.)			ECALLE (G.)
				LACOMME (M.)	
Clinique médicale	{	BOULIN (R.)	{	Clinique	
		BROUET (G.)		ophtalmologique	RENARD (G.)
		CACHERA (R.)		Clinique O.R.L.	
		GARCIN (J.)		Clinique	
		HAGUENAU (M.)		urologique ...	COUVELAIRE (R.)
		LENEGRE (J.)			

	MM.
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de la Chaire de Chirurgie de l'Hôtel-Dieu

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Parmi les nombreux travaux consacrés à l'étude clinique, hématologique, anatomo-pathologique et pathogénique des leucémies myéloïdes chroniques, rares sont ceux dont les auteurs ont cru devoir accorder une signification quelconque au basogranulocyte. On ne saurait s'en étonner : il est, en effet, exceptionnel que cet élément se multiplie de façon remarquable dans le sang circulant et ce manque de matériel d'étude ne favorise pas les échanges d'idées; d'autre part, la signification du granulocyte basophile au cours de l'hématopoïèse normale est loin d'être élucidée et l'on comprend fort bien les hésitations des hématologistes à admettre la réalité de syndromes, caractérisés par les anomalies d'une lignée cellulaire dont l'existence n'est pas universellement admise.

Pourtant il existe des cas où des manifestations cliniques, calquées sur celles d'une leucémie, s'accompagnent d'une augmentation insolites des éléments basophiles du sang : la littérature en rapporte d'indiscutables exemples : il semble logique de parler alors de leucémies à basophiles.

D'ailleurs, pourquoi l'évolution des idées sur cette affection ne suivrait-elle pas un chemin analogue à celui qu'a emprunté la leucémie à éosinophiles qui doit aux travaux de GROAT et de WHISKY aux Etats-Unis, à ceux d'AUBERTIN et de l'Ecole Lyonnaise, en France,

d'avoir pris récemment place en pathologie sanguine ?

Ce travail se propose :

- d'exposer des faits relatifs à la participation du granulocyte basophile dans les myéloses splénomégaliqnes chroniques;
- d'introduire une classification, un peu arbitraire peut-être, des différentes formes cliniques;
- d'en tirer des conclusions pratiques.

En chemin, seront résumées quelques notions fondamentales concernant la morphologie et l'histogénèse du basogranulocyte : ce sera l'objet du premier chapitre.

MORPHOLOGIE ET HISTOGÉNÈSE DU LEUCOCYTE BASOPHILE

Les granulocytes basophiles sont les moins nombreux du sang circulant : on compte en général moins de 1 p. 100 du nombre total des leucocytes.

Régulièrement arrondis, ces éléments mesurent en moyenne 8 à 10 μ de diamètre, leur taille est donc légèrement inférieure à celle du granulocyte neutrophile.

Le noyau, volumineux, occupe une grande partie de la cellule; la plupart des auteurs lui décrivent une forme découpée, en feuille de trèfle ou irrégulièrement lobée. Comme le signale MALLARMÉ, ces lobes peuvent s'enrouler sur eux-mêmes, si bien que le noyau paraît arrondi et fissuré. Assez peu basophile, ce noyau se colore en violet rougeâtre par le mélange de Giemsa; la densité de la chromatine y est nettement moindre que dans les polynucléaires neutrophiles.

Le cytoplasme est légèrement éosinophile : il se colore en rose pâle par le May-Grünwald-Giemsa, mais cette affinité tinctoriale est souvent difficile à observer en raison du volume des granulations spécifiques.

En effet, ces dernières sont épaisses, volumineuses, inégales, arrondies ou parfois anguleuses; elles remplissent en général le cytoplasme mais leur nombre est

inférieur à celui des granulations du leucocyte éosinophile. La particularité fondamentale est la coloration métachromatique que leur donnent tous les bleus basiques; le May-Grünwald-Giemsa les colore en violet.

Ces granulations sont très solubles dans l'eau : aussi une technique défectueuse, notamment une fixation insuffisante, peut-elle conduire à une conception fausse de la structure de cet élément.

Telle est la morphologie du granulocyte basophile : tous les auteurs sont d'accord sur ce point, mais sa cytogénèse a donné et donne encore lieu à des discussions nombreuses. C'est pourquoi nous ne résumerons que la conception classique défendue par PAPPENHEIM et NAEGELI.

Le granulocyte basophile appartient à la lignée myéloïde : le point de départ en est donc un myéloblaste identique aux cellules souches des lignées neutrophile et éosinophile. PAPPENHEIM a voulu décrire un promyélocyte basophile, caractérisé par l'existence, au sein d'un cytoplasme basophile, de granulations n'ayant pas encore l'affinité tinctoriale caractéristique, mais reconnaissables à leur forme particulière : les auteurs modernes sont beaucoup moins affirmatifs à ce sujet.

Par contre, le myélocyte basophile est nettement reconnaissable : de taille inférieure à celle du myélocyte neutrophile, son noyau, très volumineux et ovulaire, s'entoure d'une mince couche de cytoplasme basophile : les granulations peu nombreuses, sont rondes et se colorent en violet ou en bleu-noir.

Avec le passage au métamyélocyte, le noyau devient réniforme, s'allonge, s'incurve, s'amincit. Les caractères cytoplasmiques sont ceux du granulocyte adulte auquel mène l'achèvement de la maturation du noyau.

Peut-on établir un rapport entre le basogranulocyte du sang et le basophile tissulaire ? Il semble bien qu'il n'existe entre eux qu'un seul trait commun : la colo-

ration métachromatique des granulations cytoplasmiques. Leur morphologie est par ailleurs assez dissemblable : en effet, le mastocyte tissulaire a un diamètre de 20 μ : sa forme générale est arrondie; le noyau, occupant le centre de la cellule, est parfaitement sphérique et l'on n'y distingue que rarement des mottes de chromatine. Le cytoplasme est chromophobe ou très faiblement acidophile : il contient un grand nombre de logettes, dont certaines apparaissent vides. On a voulu décrire à cette cellule un stade jeune, le promastocyte, caractérisé par une structure nucléaire voisine de celle de l'histioblaste, par des granulations franchement basophiles avant de devenir métachromatiques.

Le basogranulocyte serait donc un élément nettement distinct d'une lignée myéloïde : sa maturation suivrait les mêmes étapes que celle des lignées neutrophile et éosinophile. Il s'en faut de beaucoup que cet avis soit partagé par tous les hématologistes et l'ère des discussions n'est pas encore close sur ce sujet. Mais quelle que soit l'origine du polynucléaire basophile, issu d'une cellule réticulaire polymorphe, transformation allergique d'une granulation déjà différenciée ou figure évolutive d'une cellule histiocytaire; quelle que soit enfin sa réalité en tant que terme d'une lignée autonome de granulocytes, il existe des cas où son augmentation dans le sang circulant devient anormale, des cas où, à cette augmentation, correspond un ensemble de signes cliniques tels qu'on les rencontre au cours des leucémies : le second chapitre exposera une série d'observations où l'on peut à bon droit parler de leucémies basophiles.

II

CAS DE LEUCÉMIES A BASOPHILES

OBSERVATION I

CAS I DE JOACHIM (1906)

Il s'agit d'un malade de cinquante-deux ans, charpentier.

L'interrogatoire ne fournit pas de précisions intéressantes sur les antécédents personnels ou héréditaires.

A l'examen clinique, on constate :

- une altération profonde de l'état général;
- une splénomégalie importante, une hépatomégalie discrète;
- des adénopathies superficielles multiples;
- une ascite peu importante, de l'œdème des membres inférieurs.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies : 1.900.000.

Hémoglobine : 38 p. 100 — V.G. : 0,8.

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Globules blancs : 189.000

se répartissant en :

Neutrophiles	9,8 p. 100
Eosinophiles	4 p. 100

Basophiles	53	p. 100
Myélocytes	18	p. 100
Lymphocytes	16	p. 100
Monocytes	0,7	p. 100

Il existe donc une anémie importante, normochrome; une très forte leucocytose avec énorme augmentation des Mastzellen chez un sujet qui présente par ailleurs les signes cliniques communs aux leucémies.

Le traitement par l'arsenic et la radiothérapie n'aboutit à aucune amélioration des signes objectifs : l'état général s'aggrave et l'hémogramme ne se modifie pas de façon notable.

Au moment de la sortie, le sang contient, pour un total de 150.000 leucocytes :

— 0,8 p. 100 de myéloblastes;

— 35 p. 100 de basocytes.

Le sujet a été perdu de vue.

OBSERVATION II

CAS 2 DE JOACHIM (1906)

Le malade, âgé de trente-trois ans, gardien de la paix, consulte pour des troubles assez imprécis, consistant en vomissements glaireux, fièvre vespérale, insomnie, douleurs épigastriques, dépérissement rapide.

L'examen montre une splénomégalie importante et des troubles considérables de la formule leucocytaire : 500.000 éléments par mm³.

On institue un traitement aux rayons X qui semble inefficace. L'état général devient rapidement très mauvais.

Sept mois après le début des troubles, on se trouve en présence d'un sujet cachectique, porteur de lésions de radiodermite dans les régions irradiées. La palpation des fosses sous-clavi-

culaires, des aisselles, des aines, du cou, révèle la présence d'adénopathies petites, isolées, dures. Le sujet se plaint de douleurs osseuses. L'abdomen est un peu augmenté de volume, il n'y a pas d'ascite : la rate déborde les fausses côtes de 15 cm, il y a aussi une hépatomégalie.

L'examen du sang fournit les résultats suivants :

Hématies : 2.330.000.

Hémoglobine : 56 p. 100 — V.G. : 1,2.

Globules blancs : 237.000

se répartissant en :

Neutrophiles 26,4 p. 100

Eosinophiles 0,5 p. 100

Basophiles 56,4 p. 100

Lymphocytes 15 p. 100

Monocytes 0,4 p. 100

Dès guérison des lésions de radiodermite, on reprend la radiothérapie; c'est en vain : l'état général empire, un épanchement pleural apparaît, l'anémie s'accroît : le taux des globules blancs diminue légèrement (100.000 G.B.), mais le pourcentage des basophiles passe à 80 p. 100.

La mort survient huit mois après les premières manifestations cliniques.

A l'autopsie :

— cœur atrophique;

— épanchement pleural bilatéral abondant;

— épanchement léger dans le péricarde;

— foie parsemé de petits foyers de nécrose entourés d'une zone hémorragique;

— rate pesant 2.100 g, aspect macroscopique rappelant celui du foie.

L'examen histologique montre une réaction myéloïde intense de tous les organes : les leucocytes basophiles prédominent de beaucoup.

OBSERVATION III

CAS DE TINTI (1926)

Un fermier de quarante ans, ancien paludéen, se plaint d'asthénie, d'anorexie, de douleurs musculaires, de vomissements. La fièvre est légère.

L'examen montre une splénomégalie nette et une formule sanguine fait poser le diagnostic de leucémie.

La radiothérapie n'amène aucune amélioration et l'état général décline rapidement.

Dix mois après le début des troubles, le sujet est cachectique; la rate extrêmement volumineuse arrive jusqu'au pubis.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies : 3.200.000.

Hémoglobine : 64 p. 100 — V.G. : 1.

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie; des érythroblastes basophiles et mégaloblastes.

Globules blancs : 120.000

se répartissant en :

Hémocyto blastes : 8 p. 100

Neutrophiles : 51 p. 100

Myéloblastes 9 p. 100

Myélocytes 19 p. 100

Métamyélocytes 10 p. 100

Polynucléaires 12 p. 100

Eosinophiles : 3 p. 100

Basophiles : 33 p. 100

Myéloblastes 7 p. 100

Myélocytes 22 p. 100

Polynucléaires 4 p. 100

Malgré la radiothérapie, la mort survient un an après le début des troubles. Il n'y a pas eu d'autopsie.

OBSERVATION IV

CAS DE CHEVALLIER ET MARINONE (1946)

Manœuvre, âgé de cinquante et un ans, hospitalisé pour un point de côté gauche et pour fièvre : rien à signaler dans les antécédents.

La maladie actuelle semble évoluer depuis deux mois; c'est à ce délai que remontent les douleurs thoraciques, une gêne respiratoire avec toux sèche, un certain degré d'asthénie : ces signes se sont aggravés récemment d'une façon brutale : la fièvre à 38° a fait son apparition.

L'examen montre :

- une pâleur marquée des muqueuses et des téguments, ainsi qu'une véritable fonte du pannicule adipeux;
- un mauvais état général;
- la température est à 39°, le pouls rapide et régulier;
- la tension artérielle au Pachon est à 15-9;
- un épanchement pleural gauche confirmé radiologiquement;
- une splénomégalie et une hépatomégalie;
- des adénopathies superficielles dans l'aîne et les aisselles.

L'examen du sang impose le diagnostic de leucémie; il donne les résultats suivants :

Hématies : 2.512.000.

Hémoglobine : 50 p. 100 — V.G. : 1.

Anisonormocytose, polychromatophilie.

Globules blancs : 246.000

se répartissant en :

Neutrophiles : 19,5 p. 100

Promyélocytes 7 p. 100

Myélocytes 35 p. 100

Métamyélocytes 4 p. 100

Polynucléaires 54 p. 100

Eosinophiles	: 6 p. 100
Myélocytes	5,5 p. 100
Polynucléaires	0,5 p. 100
Basophiles	: 44,5 p. 100
Myélocytes	3 p. 100
Polynucléaires	41,5 p. 100
Autres éléments	: 30 p. 100.

Donc, anémie normochrome et leucocytose considérable avec augmentation énorme du taux des granulocytes basophiles : cette même abondance est constatée sur les frottis de moelle osseuse : 40,5 p. 100.

Malgré la radiothérapie, l'affection fait de rapides progrès ; le sujet se sachectise, les adénopathies, la splénomégalie, l'hépatomégalie ne cessent d'augmenter ; la mort survient trois mois après l'hospitalisation.

Durant toute cette évolution, la teneur du sang en granulocytes basophiles est demeurée remarquablement constante :

Date	Nombre de leucocytes	Nombre de basophiles
10 mai 1946	246.000	44,5 p. 100
23 mai 1946	193.400	47,5 p. 100
1 ^{er} juin 1946	414.000	68,5 p. 100
20 juin 1946	152.000	59,5 p. 100
30 juillet 1946.	44.100	55,5 p. 100

Plusieurs ponctions pleurales évacuatrices ont permis de constater la présence de basophiles en abondance dans le liquide d'épanchement : jusqu'à 40 p. 100 du nombre total des éléments.

Voilà donc exposées quatre observations de leucémies à basocytes : ce sont les plus typiques.

Leur confrontation permet d'individualiser certains caractères qui leur sont particuliers au milieu de signes communs à toutes les leucémies.

Le début, insidieux, est difficile à préciser : il est marqué par une altération de l'état général qui décline

de plus en plus rapidement au cours de l'évolution. Celle-ci a en effet, un caractère subaigu qu'il faut souligner : elle n'excède jamais quelques mois. Signalons la fréquence assez surprenante des épanchements pleuraux et péricardiques. Au point de vue hématologique, on note une énorme augmentation du taux des basogranulocytes normaux auxquels s'ajoutent des éléments anormaux, des basocytes en voie de maturation et, en particulier, des cellules souches d'un type spécial que les auteurs considèrent comme étant des myéloblastes basophiles ou basoblastes ou encore basophiloblastes, autrement dit l'élément matriciel du granulocyte basophile.

Un dernier caractère, constant dans la leucémie à basocytes, vaut d'être mis en valeur : c'est la radio-résistance d'emblée. Les irradiations sont absolument inefficaces : bien que le nombre des globules blancs puissent se modifier sous l'influence de la radiothérapie, le taux des basogranulocytes reste remarquablement fixe comme si la granulation basophile se révélait radio-résistante ainsi que l'a prétendu JOACHIM.

Peut-on faire de la leucémie à basocytes une entité clinique ? Les adversaires de cette thèse ne manquent pas de souligner qu'il est impossible de superposer cette affection aux leucémies neutrophile ou éosinophile où l'on rencontre des taux de l'ordre de 80, 85, même 90 p. 100. Ils mettent en relief le manque de pureté du syndrome hématologique, la basophilie s'accompagnant toujours d'une augmentation de tous les éléments de la lignée myéloïde et d'une apparition de cellules-souches. Ils s'en rapportent à la leucémie myéloïde chronique banale où l'augmentation de basogranulocytes ne confère à l'affection aucun caractère péjoratif supplémentaire.

Ce dernier argument peut être infirmé : pour cela, il suffit de rapporter les cas où une augmentation bru-

tales des basocytes se greffe sur une myélose splénomégalytique chronique évoluant jusque-là normalement. Le chapitre III en fera l'exposé : nous y adjoindrons à dessein un cas de leucémie banale où le basogranulocyte ne paraît avoir aucune signification.

III

APPARITION D'UNE BASOPHILIE AU COURS D'UNE MYELOSE SPLÉNOMÉGALIQUE CHRONIQUE BANALE

OBSERVATION I

CAS DE TOMASZEWSKI (1911)

Il s'agit d'une femme de cinquante ans, atteinte de leucémie myéloïde chronique depuis deux ans. L'affection semblait assez bien tolérée. Brusquement surviennent des rhinorrhagies, des ulcérations gingivales en même temps que la fièvre s'allume et que l'état général s'altère de façon inquiétante.

L'examen à l'entrée montre un sujet amaigri, pâle, avec une splénomégalie importante, une hépatomégalie, des gencives couvertes d'ulcérations nécrotiques.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Forte anémie hypochrome.

Globules blancs : 267.000

se répartissant en :

Neutrophiles : 46,7 p. 100

Myélocytes 22,1 p. 100

Polynucléaires 24,6 p. 100

Eosinophiles : 9,6 p. 100

Myélocytes 3,8 p. 100

Polynucléaires 5,8 p. 100

Basophiles : 28,7 p. 100
Lymphocytes : 4,3 p. 100
Monocytes : 3,6 p. 100
Formes intermédiaires : 2,9 p. 100
Myéloblastes : 4,2 p. 100

Un traitement radiothérapique intensif est commencé : le nombre des globules blancs s'abaisse de moitié, mais cette diminution ne se fait pas aux dépens des basophiles ni des cellules souches dont le taux passe respectivement à 40 p. 100 et 10 p. 100.

La malade quitte l'hôpital dans un état très grave.

OBSERVATION II

CAS DE SABRAZES (1926)

Il s'agit d'une femme de cinquante-cinq ans sans antécédents pathologiques. Elle se plaint de dépérissement, d'asthénie, de dyspepsie; la fièvre s'est allumée : 38°-39°.

L'examen clinique révèle :

- la pâleur intense;
- la splénomégalie;
- la tuméfaction des ganglions sous-maxillaires et inguinaux.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies : 4.588.000.
Globules blancs : 74.000.

se répartissant en :

Neutrophiles : 81 p. 100
Promyélocytes 1 p. 100
Myélocytes 12 p. 100
Métamyélocytes 1 p. 100
Polynucléaires 67 p. 100
Eosinophiles : 2 p. 100

Basophiles : 13 p. 100

Myélocytes 4 p. 100

Polynucléaires 9 p. 100

Lymphocytes : 4 p. 100.

La radiothérapie améliore considérablement les signes objectifs et subjectifs : elle ramène la formule sanguine jusqu'à la normale.

Pendant plusieurs mois l'évolution semble s'être stabilisée avec des taux de Mastzellen variant entre 2 p. 100 et 6 p. 100.

Puis, après trois mois, la symptomatologie s'aggrave brutalement : apparaissent fièvre, hémorragies, ulcérations buccales...

Le sang contient :

— des cellules souches 17 p. 100

— des cellules de Rieder 10 p. 100

— des basophiles 20 p. 100

La radiothérapie est inefficace, la mort survient un mois après.

OBSERVATION III

CAS DE GROAT, ZIMMER et FIELD (1936)

Il s'agit d'un homme de vingt-sept ans, pharmacien.

Le diagnostic de myélolœucémie a été posé au vu de la formule sanguine.

Globules blancs : 186.000, pas de granulations basophiles, pas de cellules souches. La roentgenthérapie améliore les symptômes et modifie la formule sanguine : globules blancs 14.200, myélocytes neutrophiles 6 p. 100.

Deux mois après, nouvelle poussée évolutive.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules blancs : 39.500

se répartissant en :

Neutrophiles 67 p. 100

Basophiles 12 p. 100

Lymphocytes	18 p. 100
Formes intermédiaires	3 p. 100

Il existe des myéloblastes et des myélocytes.

A partir de ce moment, la radiothérapie n'améliore plus le malade dont l'état va s'aggravant rapidement.

Les examens hématologiques se succèdent :

Globules blancs : 40.100

se répartissant en :

Neutrophiles	62 p. 100
formes jeunes	5 p. 100
Basophiles	24 p. 100
Myéloblastes	3,5 p. 100

La radiothérapie est arrêtée et, vingt jours plus tard, l'examen du sang donnait les résultats suivants :

Globules blancs : 118.000

se répartissant en :

Neutrophiles	13 p. 100
formes jeunes	6,5 p. 100
Basophiles	58 p. 100
Cellules souches	17 p. 100

Ces observations, celles de GROAT en particulier, sont éloquentes.

Elles montrent que l'apparition d'un taux élevé de Mastzellen, au cours d'une myélose splénomégalique chronique banale, modifie l'évolution de cette affection dans un sens péjoratif. Il devient impossible d'agir sur la symptomatologie et sur la formule sanguine à l'aide des irradiations : la maladie brûle les étapes et prend un caractère aigu ou subaigu.

Pourtant, ici, pas d'augmentation énorme des basogranulocytes comme on en a vu dans les observations du chapitre II : le pourcentage peut en être relativement modeste : tel est le cas de SABRAZES où l'on ne trouve jamais plus de 20 p. 100 de basocytes.

GROAT, s'inspirant du cas observé par lui, nie l'existence d'une leucémie à basocytes en tant que maladie autonome : il ne s'agirait dans tous les cas que d'une hyperplasie habituelle de la série basophile, hyperplasie plus ou moins nette selon les moments de l'évolution : on pourrait la constater toujours si l'on voulait la rechercher systématiquement, en multipliant les examens hématologiques.

Pour séduisante qu'elle soit, cette théorie n'explique pas les faits cliniques : les observations de JOACHIM, de CHEVALLIER et MARINONE montrent l'existence de myélose splénomégalique avec basocytose primitive.

L'observation de GROAT pourrait simplement montrer que l'apparition d'une basophilie importante dans la formule sanguine d'une myéloléucémie banale aggrave considérablement un pronostic déjà fort sombre : elle confirmerait plutôt les observations qui précèdent, la basophilie se comportant comme une complication ou la traduisant.

D'ailleurs toutes les leucémies ne se compliquent pas de basogranulocytose primitive ou secondaire. Pour s'en convaincre, il suffit de se reporter à un cas de myélose splénomégalique chronique banale et d'en observer l'évolution.

OBSERVATION I

CAS DE P.-E. WEIL ET MADAME S. PERLIN (1937)

Il s'agit d'un homme de quarante-cinq ans, ~~spiritueux~~ spiritueux, dont les antécédents sont chargés : syphilis ~~pénicilline~~ pénicilline.

La constatation d'une hépato-splénomégalie ~~antérieure~~ antérieure à plusieurs années a permis un examen de sang qui donne les résultats suivants :

Globules rouges : 4.210.000.

Hémoglobine : 90 — V.G. : 1.

Globules blancs : 80.000

se répartissant en :

Polynucléaires :

Neutrophiles	57 p. 100
Eosinophiles	1 p. 100
Basophiles	1 p. 100
Métamyélocytes	2 p. 100
Myélocytes neutrophiles	30 p. 100
Myélocytes éosinophiles	1 p. 100
Promyélocytes	2 p. 100
Myéloblastes	1 p. 100

Le traitement par rayons X associé au traitement anti-anémique amène une grande amélioration; la leucémie se transforme; la formule sanguine devient celle d'une leucémie à polynucléaires.

21 mars :

Globules rouges : 4.520.000.

Hémoglobine : 85 p. 100 — V.G.O. : 92.

Globules blancs : 8.200

se répartissant en :

Polynucléaires :

Neutrophiles	84,5 p. 100
Eosinophiles	5 p. 100
Basophiles	1 p. 100
Myélocytes neutrophiles	1 p. 100
Myélocytes sans granulation ..	2 p. 100
Pas d'éléments blastiques.	

Rechute le 22 novembre :

Globules rouges : 3.540.000.

Hémoglobine : 65 p. 100 — V.G. : 0,91.

Globules blancs : 55.800

se répartissant en :

Polynucléaires :

Neutrophiles	54 p. 100
Eosinophiles	3 p. 100
Basophiles	4 p. 100

Eléments blastiques	6	p. 100
Promyélocytes	7	p. 100
Myélocytes neutrophiles	13	p. 100
Myélocytes basophiles	2	p. 100

Le 29 décembre :

Globules rouges : 3.260.000.

Hémoglobine : 70 — V.G. : 1,09.

Globules blancs : 78.000

se répartissant en :

Polynucléaires neutrophiles	28	p. 100
Métamyélocytes	2	p. 100
Myélocytes neutrophiles	35	p. 100
Eléments blastiques	14,5	p. 100

L'évolution a été écourtée par une complication infectieuse.

Dans ce cas, comme dans toutes les leucémies myélogènes banales, l'évolution se fait par paliers : l'élément dominant de la formule leucocytaire se trouve être successivement l'élément immédiatement plus jeune de la lignée : donc, d'abord prédominance des formes les plus différenciées, puis apparition de formes immatures en nombre croissant : la rapidité d'évolution est fonction de ce dernier.

Rien de semblable dans une myélolécémie compliquée de basogranulocytose importante. Formes différenciées et formes jeunes ont un pourcentage fort peu variable : tantôt les formes jeunes abondent (cas de TINTI), tantôt les formes différenciées (cas de CHEVALIER et MARINONE), mais c'est toujours la même évolution rapide, plus rapide même dans le second cas que dans le premier. La gravité ne semble donc pas tenir à la prépondérance d'un élément de plus en plus jeune de la lignée basophile, mais bien à la granulation basophile elle-même qui traduit l'existence d'un facteur hyperpernicieux.

On pourrait conclure ce chapitre en disant : le basogranulocyte et la cellule souche indifférenciée ou hémoblaste ont, au cours d'une leucémie, la même signification fâcheuse : s'il est probable que l'on doive rattacher leur prolifération à deux mécanismes différents, on ne peut que constater la rapidité évolutive, la résistance au traitement, qu'elles confèrent à l'affection.

On n'a pas été sans remarquer qu'un caractère commun à toutes les leucémies à basocytes, coïncide avec une basophilie importante : nous voulons parler de l'irréversibilité de la formule sanguine même sous l'influence des irradiations.

On serait tenté de croire :

- que la granulation basophile est radio-résistante;
- qu'elle est définitivement fixée.

Pourtant, il existe des cas qui semblent infirmer cette opinion : ils seront exposés dans le prochain chapitre.

IV

LA BASOGRANULOCYTOSE REVERSIBLE

OBSERVATION I

CAS DE BEZANÇON et P.-E. WEIL (1900)

Cette observation est incomplète, car les auteurs n'ont pas attaché une importance particulière à ce cas de myélose leucémique chronique où le taux des éléments granuleux basophiles était particulièrement élevé.

Elle n'apporte d'ailleurs aucun argument en faveur de la non résistance des basophiles aux irradiations. Mais elle a sa place dans ce chapitre de basogranulocytose réversible : en effet, on y note une disparition de toutes les cellules basophiles en quelques semaines, et cela spontanément.

Les auteurs ont émis l'hypothèse de la transformation directe et massive des Mastzellen en un autre type cellulaire. Cette mutation, d'un type leucémique rare en un type banal, serait hautement intéressante si elle n'était unique dans la littérature. Mais elle pourrait servir de base à un certain nombre d'hypothèses :

La granulation basophile peut provenir d'une granulation déjà différenciée neutrophile sous une influence allergique par exemple, comme le défend MAS Y MAGRO.

La granulation basophile peut revenir à la granulation neutrophile d'origine dans d'autres circonstances.

On pourrait alors expliquer la prolifération anormale des éléments basophiles du sang et de la moelle osseuse de la façon suivante :

- mutation d'une cellule de type neutrophile en un type basophile à tous les stades de maturation;
- existence dans ce cas d'un facteur pernicieux surajouté et différent de celui qui intervient au cours des leucémies chroniques banales.

Dans ce dernier cas, il s'agirait peut-être d'un mécanisme superposable à celui qui préside à l'élaboration des tumeurs : prolifération de cellules de moins en moins différenciées, atteinte du pouvoir de maturation cellulaire.

Dans la leucémie à basocytes, atteinte de la structure même de la cellule : ce facteur prend le pas sur le précédent, en effet, le polynucléaire basophile a une signification tout aussi fâcheuse que le myélocyte basophile et il accompagne une affection d'évolution souvent plus rapide que celle d'une leucémie où domine le second.

OBSERVATION II

CAS DE CALAMARI (1947)

Il s'agit d'une enfant de huit ans, dont les antécédents ne présentent rien de particulier et qui souffre, depuis deux mois, de pâleur, anorexie, fièvre. Son entourage a remarqué une augmentation de volume de l'abdomen : en effet, la splénomégalie est considérable, l'état du foie non spécifié : les adénopathies sont discrètes, les os normaux.

B.W. et cuti-réaction tuberculiniques négatifs.

L'examen de sang montre :

- une anémie importante légèrement hypochrome;
- une leucocytose considérable avec nette augmentation des leucocytes basophiles.

La radiothérapie reste sans effet, l'état général s'aggrave sans cesse, un syndrome infectieux apparaît et la mort survient quatorze mois après le début des troubles.

Cette observation ne trouverait pas sa place dans ce chapitre si, fait très important, le nombre des basocytose ne décroissait régulièrement jusqu'à la fin de la maladie.

A l'entrée :

Globules blancs : 334.000.

Basophiles : 22,3 p. 100

se répartissant en :

Normaux 15,1 p. 100

Promyélocytes 0,8 p. 100

Métamyélocytes et myélocytes 6,4 p. 100

Après trois mois :

Globules rouges : 2.770.000 — V.G. : 0,83.

Globules blancs : 180.000

se répartissant en :

Neutrophiles 70 p. 100

Eosinophiles 14 p. 100

Basophiles 13,5 p. 100

Après sept mois :

Globules rouges : 2.300.000 — V.G. : 0,90.

Globules blancs : 280.000

se répartissant en :

Neutrophiles 64 p. 100

Eosinophiles 17 p. 100

Basophiles 7 p. 100

Les observations précédentes nous permettent-elles d'apporter une réponse à la question posée : la granulation basophile résiste-t-elle ou non aux irradiations ?

Le cas de CALAMARI :

Il permet de constater une diminution du nombre des basocytes au cours du traitement, mais non une amélioration de la symptomatologie : la maladie continue à évoluer comme une leucémie à basocytes typique. La chute des éléments basophiles n'apporte aucun élément favorable dans l'évolution : la rapidité de celle-ci constitue la meilleure preuve de la persistance du facteur pernicieux.

Peut-être faudrait-il voir dans le très jeune âge de la malade une raison de la grande sensibilité de la granulation basophile aux irradiations, car, dans beaucoup d'observations où les malades ont dépassé la trentaine, la basophilie reste relativement élevée. Le cas 2 de JOACHIM, le cas de GROAT en sont d'incontestables preuves.

Le cas 2 de JOACHIM :

Il montre que, malgré le traitement, les éléments basophiles ne baissent pas nettement bien que s'effondre le nombre global des globules blancs :

18 novembre		5 décembre	
—		—	
G. B.	237.000	G. B.	100.000
Basophiles	139.670	Basophiles	80.000
56,4 p. 100		80 p. 100	

Les neutrophiles, au contraire, sont passés de 65.000 à 10.000.

Le cas de GROAT :

A quelques jours d'intervalle, les données hématologiques sont les suivantes :

G. B.	39,500	G. B.	40.000
Mastzellen	4.750	Mastzellen	9.600
Neutrophiles	27.650	Neutrophiles	24.000

Le cas de CHEVALLIER et MARINONE :

Il constitue un document précieux : il faut y distinguer trois étapes :

— une première étape radiothérapique du 10 au 23 mai :

le nombre des globules blancs

passe de	246.000 à 193.000
celui des basocytes de	109.470 à 91.865
celui des hémoblastes de ..	66.420 à 23.208

— une seconde étape s'étendant du 23 mai au 1^{er} juin et ne comportant aucun traitement par irradiations :

le nombre des globules blancs

passe de	193.000 à 414.000
celui des basocytes de	91.865 à 283.690
celui des hémoblastes de ..	23.208 à 10.350

— une troisième étape terminale s'étendant du 1^{er} juin au 30 juillet où l'on note une baisse rapide de tous les éléments du sang bien qu'un maintien du pourcentage élevé des basocytes : elle ne comporte pas de radiothérapie :

le nombre des globules blancs

passe de	414.000 à 44.000
celui des basocytes de	283.690 à 24.758
	55 p. 100
celui des hémoblastes de ..	10.350 à 446

Nous ne pouvons pas conclure à la non résistance de la granulation basophile à la radiothérapie.

Disons qu'elle est certainement moins influencée par le traitement que les autres éléments du sang.

Mais qu'elle traduit toujours une anomalie évolutive qui résiste à la thérapeutique.

CONCLUSIONS

Dans notre exposé, nous avons passé en revue les cas typiques où l'on pouvait prétendre à l'intervention du basogranulocyte dans les leucémies, nous avons essayé d'établir une classification des différentes formes cliniques.

Que devons-nous en retenir ?

Le granulocyte basophile confère à une leucémie un caractère évolutif aigu ou subaigu.

Que sa présence soit primitive ou secondaire, qu'elle traduise la réaction spéciale des organes hématopoiétiques à une cause toxique ou infectieuse, qu'elle soit constitutionnelle ou non, elle aggrave le pronostic et laisse présager une prochaine issue fatale.

Celle-ci est d'autant plus à craindre qu'est nette la résistance aux irradiations; si l'on ne peut affirmer la radio-résistance de la granulation basophile, du moins les faits permettent-ils de supposer qu'elle est le témoin d'une polarité irréversible du système hématopoiétique. L'efficacité de la radiothérapie est en raison inverse du nombre des basocytes.

Peut-on parler de syndrome leucémique basophile ? Il nous semblerait juste :

- de conférer à certains cas la dignité de maladie autonome, tel celui de CHEVALLIER et MARINONE;
- de parler, dans d'autres cas, de basocytose secondaire, complication d'une myélose leucémique chronique, tel celui de GROAT.

Là, l'irréversibilité de la formule sanguine, l'aggravation toujours plus marquée de la symptomatologie éveillent assez l'idée d'un trouble définitif dont la basophilie est le fidèle reflet;

- de considérer la granulation basophile comme pouvant provenir d'une transformation réversible de la lignée neutrophile, tel le cas de BEZANÇON et P. Emile WEIL.

On peut alors imaginer toutes les transitions entre myélose splénomégaly à basocytes et myélose splénomégaly banale.

Quelles sont les conclusions pratiques que nous pouvons tirer ?

Le basocyte, présent dans toutes les leucémies où il n'a aucune signification particulière, peut, pour une cause encore inconnue, proliférer de façon anormale.

C'est son pourcentage, relatif à celui des autres éléments de la lignée myéloïde, qui est important. Il semble qu'une augmentation dépassant 15 p. 100 du nombre total des leucocytes, traduise la grande gravité de la leucémie.

Que le trouble soit primitif ou secondaire, le pronostic s'en trouve singulièrement assombri; l'issue fatale est proche, la radiothérapie illusoire.

Quand un traitement par irradiations, efficace par ailleurs, n'agit pas de façon nette sur un nombre, même modeste de basocytes, il y a lieu de craindre une prochaine aggravation, rapidement mortelle.

Il serait bon de rechercher, systématiquement, l'apparition d'une basophilie chez un leucémique; celle-ci fait suspecter une rechute, une évolution aiguë, une radio-résistance.

Devons-nous tirer une conclusion d'ordre pathogénique ?

Quels sont les éléments qui contribueraient à l'édification d'une théorie ?

Le basocyte, terme d'une lignée

- dont l'origine est incertaine,
- dont l'existence n'est pas admise,
- dont la signification est discutée,

de rares leucémies où sa prolifération est considérable et qui évoluent brutalement malgré le traitement.

Il existe encore trop d'inconnues pour pouvoir émettre une opinion qui n'aurait, d'ailleurs, qu'un mince intérêt pratique.

Nous savons, par contre, que la basophilie, anormalement élevée, est contemporaine de deux faits indiscutables, toujours vérifiables cliniquement, ce sont :

- la rapidité de l'évolution;
- la radio-résistance d'emblée.

La valeur pronostique du basocyte est donc considérable. Cela nous amène à accorder à la granulation basophile la même signification fâcheuse qu'aux cellules-souches ou hémoblastes.

Quelle est la signification du basocyte dans les myéloses splénomégaliques chroniques ?

Il traduit l'existence d'un *syndrome hypermalin* qui *résiste à la thérapeutique actuelle*.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
